



TITLE:

耐性菌尿路感染症の治療 --AB-PCおよびHetacillinの単独ならびにMCI-PCとの併用療法に関する検討--

AUTHOR(S):

三矢, 英輔; 小幡, 浩司

---

CITATION:

三矢, 英輔 ...[et al]. 耐性菌尿路感染症の治療 --AB-PCおよびHetacillinの単独ならびにMCI-PCとの併用療法に関する検討--. 泌尿器科紀要 1969, 15(5): 382-392

ISSUE DATE:

1969-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119995>

RIGHT:

## 耐性菌尿路感染症の治療

—AB-PC および Hetacillin の単独ならびに MCI-PC  
との併用療法に関する検討—

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：清水圭三教授）

三 矢 英 輔\*  
小 幡 浩 司URINARY INFECTION OF RESISTANT GRAM NEGATIVE  
BACILLI—SYNERGISTIC ACTION OF AMINOBENZYL PENICILLIN OR  
HETACILLIN AND CLOXACILLIN—

Hideo MITSUYA and Kōzi OBATA

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan  
(Chairman : Prof. K. Shimizu, M. D.)*

There is the tendency of increase of urinary tract infection with resistant gram-negative bacilli.

Aminobenzyl-PC and hetacillin (Versapen) were administrated to five cases with various urinary tract infections of resistant strains. The effective results were obtained in three cases but the alterations or superinfections were observed in two cases.

The main strains of chronic urinary tract infection in Nagoya University Hospital were Klebsiella and E. coli that were highly resistant against the classical broad spectrum antibiotics.

Ten cases of urinary infections with resistant gram negative bacilli were treated by AB-PC or hetacillin (Versapen) and MCI-PC. The synergistic action of AB-PC or hetacillin and MCI-PC was found in seven cases of Klebsiella, Rettgerella and Ps. aeruginosa infections.

No significant side effect was observed in this series.

## はじめに

泌尿器疾患は尿路感染症と切り離すことのできない疾患であり，尿路手術には抗生物質の投与が原則となっている．しかしながら近年抗生物質の開発が進むにつれ，抗生物質の広範な領域での使用のため，感染症は従来のごとき単純な病原菌感染ばかりでなく，本来は生体内常在菌として毒性が低いはずの細菌による菌交代現象の結果発生する感染症が問題になっている．この常在菌感染の主体は，Candida を主とする

真菌感染と，腸内細菌であるいわゆるグラム陰性桿菌感染である<sup>1)</sup>．

泌尿器感染の第1次感染菌の当教室における分布は，Table 1 のごとく Staphylococcus と E. coli が最も多く<sup>2)</sup>，この分布はよく一般的な傾向を示している<sup>3,4)</sup>．一方，尿路疾患に対する経尿道的操作，カテーテル留置，さらに手術侵襲に伴う治療期間の延長と，それに伴う抗生物質の投与は，第2次感染菌としてのグラム陰性桿菌感染をひき起こすが<sup>5)</sup>，当教室における2次的グラム陰性桿菌感染の主体は，E. coli でなく，Klebsiella であるという特徴がある．

\* 助教授



る。Tuano らによれば静脈内投与によって、hetacillin は ampicillin より高い血中濃度を保つとともにより多量に腎から排泄されるという<sup>17)</sup>。すなわち3時間目の血中濃度は hetacillin は ampicillin に比して約24%高く、6時間の尿中排泄量は約17%多い。筋注では静注に比してその程度は軽度であるが、やはり hetacillin のほうが、ampicillin に比して高い血中濃度と尿中排泄率を示している。一方、内服では、hetacillin は ampicillin に比して、吸収が遅いが、血中濃度持続時間が長く、したがって尿中排泄時間も延長されるので、薬剤投与間隔を引きのばすことが可能であるという<sup>9)</sup>。すなわち hetacillin と ampicillin とを比較すると、hetacillin のほうが、より高い血中濃度をより長く持続し、かつ、より高濃度の成分がより長く尿中に排泄されるため、内服を1日3回ですますことのできる利点をもち、したがって尿路感染に対する薬剤使用の方法上では、ampicillin より優れていると考えられる。

耐性ブドウ球菌に対する入手可能な合成 penicillin は methicillin (DM-PC), oxacillin (MPI-PC), cloxacillin (MCI-PC), dicloxacillin (MDCI-PC) であるが、今回われわれが用いた製剤は、MCI-PC である Prostaphlin である。

Prostaphlin は基準名 cloxacillin といい、化学名は 5-methyl-3-*o*-chlorophenyl-4-isoxazolyl-penicillin (略して MCI-PC) である。Prostaphlin の抗菌 spectrum は主としてグラム陽性球菌にあるが、penicillinase によって破壊されないために耐性ブドウ球菌感染に有効である。Prostaphlin は 500mg 筋注で、1時間後 15mcg/ml の血中濃度を示し、6時間の尿中排泄は34.8%といわれ、また 500mg 内服では1時間後の血中濃度は 4.9mcg/ml であり、6時間の尿中排泄量は33%と AB-PC より高い血中濃度、尿中排泄を示している<sup>8,9)</sup>。

AB-PC および hetacillin の副作用は、allergy 反応と、胃腸障害、肝障害があげられている<sup>20)</sup>。penicillin allergy は合成 PC にも見られるが、penicillin G に比すると少なく、Brown らによると PC-G allergy の 39.5%に AB-PC allergy がみられるという<sup>21)</sup>。AB-PC の皮内テストはしばしば仮陽性に出ることがあるので、われわれは、AB-PC 投与に対するテストとして PC-G 水溶液の皮内テストを行ない、疑陽性、陰性のときは、AB-PC 5~10mg を 5%ブドウ糖液 20cc に溶解して静注し、anaphylaxis の有無をチェックしている。このテストで、われわれは一度も AB-PC や hetacillin による anaphylaxis を経験して

いない。AB-PC や hetacillin による胃腸障害は TC, CP 剤に比して非常に少なく米国では肝障害としての GOT, GPT, LDH 値の上昇、チモール反応の陽性化が報告されている<sup>20)</sup>が米国での使用量の 6~8 g の投与は行っていないので大量使用は別として 1~2 g では肝障害は皆無である。AB-PC を投与し続けて、慢性肝炎の治療に成功した例をわれわれは経験している。その症例は後述の症例10であるが、入院時以前うけた輸血による血清肝炎に罹患し、肝機能は血清総蛋白 7.6g/dl, アルブミン 4.1g/dl, チモール反応 10u, CCF (+), GOT 40u, GPT 20u, al-ph. 10u であったがプロヘパール、チオクト酸投与を AB-PC 投与と併用し手術を行ない1カ月後 T.P 5.9g/dl, チモール 10u, CCF (+), GOT 14, GPT 6, al-ph. 5.4, さらに2週間後には、T.P 7.0, チモール 9, CCF (±) となり、1カ月後には T.P 7.0, アルブミン 3.6, チモール 5, CCF (-), GOT 16, GPT 12, al-ph. 6.2 と全く正常となっている。この例からみても、AB-PC 1~2g は全く肝には障害にならないことがわかる。

## I AB-PC または hetacillin (Versapen) の単独使用について

1968年当科入院の患者の中から Klebsiella 以外の多剤耐性菌感染のあるものに AB-PC または hetacillin を使用した。対象は Table 2 に示した5例であり、いずれも膀胱または上部尿路疾患に合併した耐性菌感染の症例である。その薬剤感受性は Table 3 に示すごとく、広範囲抗生剤である tetracycline または chloramphenicol に対する感受性がないかまたは低いので、TC, CM の大量投与をさけて AB-PC または hetacillin (Versapen) を使用した。使用方法は Table 4 に示すごとく、経口または経静脈的に行なった。

### 成績

AB-PC または Versapen の単独使用では、5例中3例に細菌陰性化がみられ、2例は菌交代症を起こした。子宮全摘後に発生した尿管狭窄による水腎症例では、尿閉のために尿管カテーテルを留置しているが Versapen 1日 6 cap の投与で直ちに E. coli の感染が消失している。無効であった2例はいずれも尿路変更術を行なったもので、AB-PC 投与にもかかわらず、第4例は、E. coli から Klebsiella に、第5例は Pseudomonas aeruginosa から E. coli と Cloaca に菌交代したものであり両者とも感染を持続したままで退院している。次に Versapen 投与により著効を呈した E. coli 感染の症例を紹介する。

Table 2 AB-PC または hetacillin (Versapen) 単独使用例

症 例	疾 患	泌 尿 器 科 的 処 置	感 染 菌
1	60才 女	両側水腎症・尿側尿管狭窄	尿管カテーテル, 尿道カテーテル留置
2	65才 男	膀胱腫瘍	TUR. 留置カテーテル
3	41才 男	左尿管結石, 右腎結石	尿管切石術
4	53才 女	膀胱腫瘍	TUR→尿管皮フ瘻術
5	28才 女	腎結核	腎瘻術
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Table 3 Table 2 の症例の薬剤感受性

症 例	主 感 染 菌	PC	SM	TC	CP	KM	NA	CER	CL
1	<i>E. coli</i>	—	—	+	+	++	+	++	++
2	<i>Micrococcus</i>	+	—	+	—	++	—	++	—
3	<i>E. coli</i>	—	—	—	—	+	+	—	++
4	<i>E. coli</i>	—	+	+	—	+	++	—	—
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	—	—	—	+	—	—	+

Table 4 同単独投与の方法と成績

症例	感 染 菌	投 与 薬 剤	投与日数	成 績	効 果
1	<i>E. coli</i>	Versapen 6 cap 内服	20日	1週間目細菌陰性	+
2	<i>Micrococcus</i>	AB-PC 1g 点滴静注	10日	1週間目	+
3	<i>E. coli</i>	1) Versapen 1.25g 点静注 2) Versapen 1g 点静注	2日 7日	39°C の発熱が下熱 再発熱に使用し 1週間目細菌陰性	++
4	<i>E. coli</i>	AB-PC 1g 点注	1ヵ月	2週間目細菌は <i>Klebsiella</i> に交代	—
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1) AB-PC 1g 点注 2) AB-PC 500mg 点注	1週間 1ヵ月	3週間目に細菌は <i>E. coli</i> , <i>Cloaca</i> に交代	—

## 症例3 41才 男子

## 診断 右腎結石, 左尿管結石

来院1カ月前より間歇的に, 40°C 台の発熱と同時に腰痛を訴えていた。当科受診により, 右腎結石と左尿管結石の診断を受け, 発熱のために直ちに入院した。入院時尿中蛋白(+), 尿沈渣中に多量の膿球と赤血球のほかにもグラム陰性桿菌多数を認めた。のちにグラム陰性桿菌は *E. coli* であることが確認された。赤血球数  $300 \times 10^4$ , 白血球数 9,200, 赤沈1時間 133 mm, 血清総蛋白 6.8mg/dl, BUN 11.0mg/dl, クレアチニン 0.9mg/dl であった。39°C におよぶ発熱が起きたので Versapen 1000mg を5%ブドウ糖 500cc に混入して点滴静注し, 6時間後にはさらに 250mg を筋注した。2日目に 36°C 以下に下熱したので, いっ

たん投与を中止したところ, ふたたび発熱をきたしたため, Versapen 1日 1000mg 投与を行ない, 3日後には平熱となり, さらに2日間の Versapen 投与で, 尿中細菌は陰性となった。その2週間後に左尿管切石術を行なったが, Versapen 投与で術後の経過は良好であった (Fig. 2)。

## 小 括

多剤耐性菌で, *Klebsiella* を除いたものは, 当科では比較的少数である。これらに AB-PC または Versapen を投与した結果では, いずれもよい成績であったと考えられる。菌交代症は AB-PC 類が有効であったために発生したと考えれば, 表に示した5例とも, 当初の感染菌には有効であったといえよう。しかしながら治療期間が長期におよんだものでは菌交代症

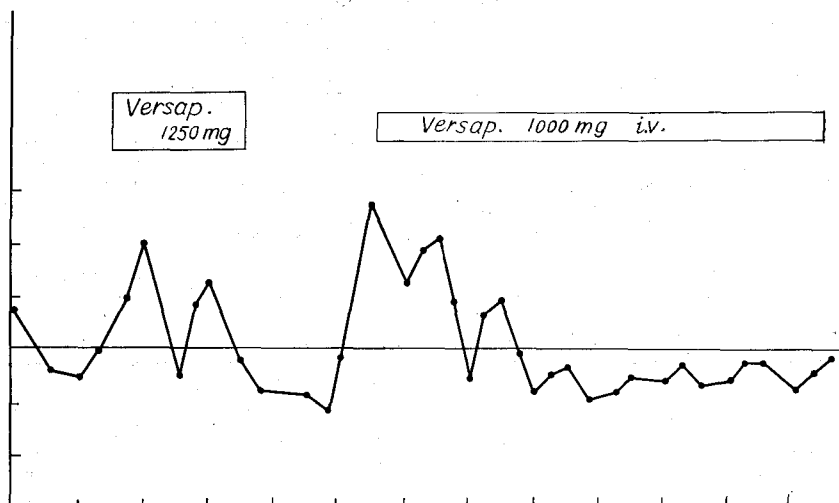


Fig. 2 単独投与例（症例3）

が前面に現われ、症例4、5では完全に感染症が治癒しないまま退院している。これは菌交代症が、Klebsiella や弱毒 E. coli で自覚的になんの症状も引き起こさないためと考えられるが、これらの潜在性感染を放置することは危険であり、この対策として AB-PC の新しい用法としての MCI-PC との併用を以下に試みた。

## II AB-PC 類と MCI-PC 併用療法

1968年度に名大泌尿器科に入院し、菌交代症をきた

して、AB-PC または hetacillin (Versapen) と MCI-PC の併用療法を行なった症例は Table 5 に示す10例である。いずれも尿路疾患に合併した複雑な尿路感染症であり、膀胱疾患6例、前立腺疾患3例、上部尿路疾患1例である。これらのすべては手術または留置カテーテルなどの泌尿器科的検査ならびに処置がなされており、菌交代症出現以前の使用抗生剤は、Table 5 右はしに示すごとく tetracycline (TC), chloramphenicol (CP), tetracycline と oleandomycin の合剤 (TC+OL), tetracycline と novobiocin の合剤

Table 5 AB-PC 類・MCI-PC 併用療法症例

症 例	疾 患	泌尿器科的処置	感 染 菌	既使用抗生剤
1	64才男 膀胱腫瘍	膀胱部分切除 TUR, 留置カテーテル	Klebsiella Streptococcus faecalis	TC, OL, CP
2	54 男 膀胱腫瘍	TUR, 留置カテーテル	Klebsiella	TC, NB, ABPC
3	62 男 膀胱腫瘍	膀胱全摘除術, 尿管皮フ瘻	Pseudomonas aeruginosa Cloaca	TC, CP, ABPC
4	17 男 膀胱憩室, VUR	留置カテーテル, 尿道膀胱造影	Rettgerella Streptococcus faecalis	TC, CP, ABPC
5	54 男 前立腺肥大症	前立腺摘除術	Klebsiella	TC, NB, OL, CP
6	28 男 両側水腎症	腎盂尿管成形術	Klebsiella	TC, NB, OL, CP
7	64 男 膀胱腫瘍	尿管皮フ瘻術	Klebsiella	TC, CP, ABPC
8	65 男 前立腺肥大症	前立腺摘除術	Klebsiella	CP
9	27 男 右尿管結石	右尿管切石術, 留置カテーテル	Klebsiella	TC, OL, CP, CER
10	58 男 膀胱結石, 尿道瘻	膀胱切石, 会陰成形, 留置カテーテル	Klebsiella Streptococcus faecalis	TC, OL

Table 6 同交代菌の薬剤感受性

症 例	主 感 染 菌	PC	SM	TC	CP	KM	NA	CER	CL
1	Klebsiella	—	—	—	—	—	+	—	—
2	Klebsiella	—	—	—	—	—	+	—	+
3	Pseudomonas aeruginosa	—	—	—	—	—	—	—	+
4	Rettgerella	—	—	—	—	—	—	—	—
5	Klebsiella	—	—	—	—	—	+	—	++
6	Klebsiella	—	—	—	—	—	+	—	—
7	Klebsiella	—	+	—	+	—	+	—	+
8	Klebsiella	—	—	—	—	—	+	+	+
9	Klebsiella	—	—	—	—	+	++	—	+
10	Klebsiella	—	—	—	+	—	++	—	—

(TC+NB), AB-PC, colistin (CL), などである。

これらの抗生物質使用と手術および泌尿器科的操作によって交代した菌は、2例を除いてすべて Kleb-

siella であった。交代菌の薬剤感受性は Table 6 に示すごとく, colistin と nalidixic acid が比較的良好な抗菌性を示している。

Table 7 併用投与の方法と成績

症例	感 染 菌	投 与 薬 剤	投与日数	成 績	効 果
1	Klebsiella Strept. faec.	Versapen 1g 点注 Prostaphlin 1g 筋注	2週間	投与3日で 40°C の発熱が軽快 1週間目の細菌陰性	++
2	Klebsiella	Versapen 1.5g 内服 Prostaphlin 1g 筋注	1週間	3日目の TTC テスト 陰性, 1週間目細菌陰性	++
3	Pseud. aerug. Cloaca	Versapen 1.5g 内服 Prostaphlin 1g 筋注	1週間	同 上	++
4	Rettgerella Strept. faec.	Versapen 2.25g 内服 Prostaphlin 1g 筋注	1週間	同 上	++
5	Klebsiella	AB-PC 1.5g 内服 MCI-PC 750mg 内服	3週間	3週間後菌陽性	—
6	Klebsiella	同 上	3週間	同 上	—
7	Klebsiella	PC 300万点注 Prostaphlin 1g 筋注	4週間	尿管皮フ瘻術後の創部化膿が, MCI-PC の併用で著効を示し, 尿中細菌も $10^4$ 以下となる	+
8	Klebsiella	Versapen 1g 点注 Prostaphlin 1g 筋注	10日間	10日後細菌陽性, 創部化膿	—
9	Klebsiella	同 上	5日間	術後急性腎盂炎, 3日目 に下熱, 10日目細菌陰性	++
10	Klebsiella Strept. faec.	1) AB-PC 1g 点注 2) AB-PC 1.5g, MCI 750mg 内服	1週間 4週間	TC 使用で創部化膿, AB-PC で軽快し, 併用 内服で化膿は消失した	+

## 投与方法および成績

AB-PC または Versapen と MCI-PC の投与量および投与日数は Table 7 に示すごとく、主として AB-PC 類 1 日 1.0~1.5g の静注または内服と MCI-PC 1 日 1g の筋注または内服を行なった。AB-PC または Versapen と MCI-PC 併用の結果は Table 7 のごとく、有効と思われたもの 7 例、無効のものは 3 例であった。

Klebsiella 感染により、弛張熱を出した 2 例についてその経過をのべる。

症例 1 64才 男子。

## 診断 膀胱腫瘍

1 年前より膀胱腫瘍のため、膀胱部分切除術、TUR などを反復していたが、突然 39°C 台の発熱と高度の膀胱部痛と排尿痛を訴えて入院してきた。入院時、体温 39.8°C、悪寒戦慄があり、赤沈 82mm、赤血球数  $420 \times 10^4$ 、白血球 12,800、尿中に膿球無数とグラム陰性桿菌を多数認めた。患者はすでに tetracycline, chloramphenicol での治療を受けていたので、Versapen 1,000mg の点滴静注を行なったが下熱せず、3 日目より Prostaphlin 500mg を朝・夕 2 回筋注した。その結果発熱は 38°C 台となり Versapen, MCI-PC 併

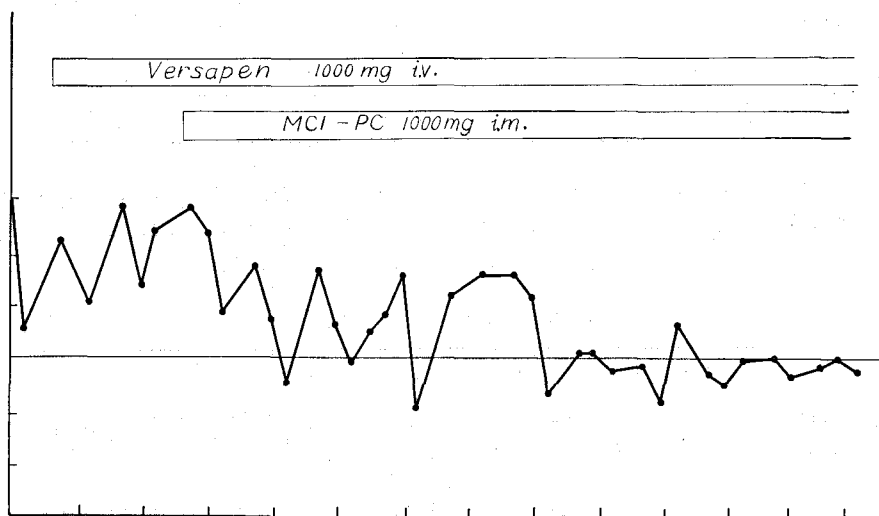


Fig. 3 併用投与例（症例 1）

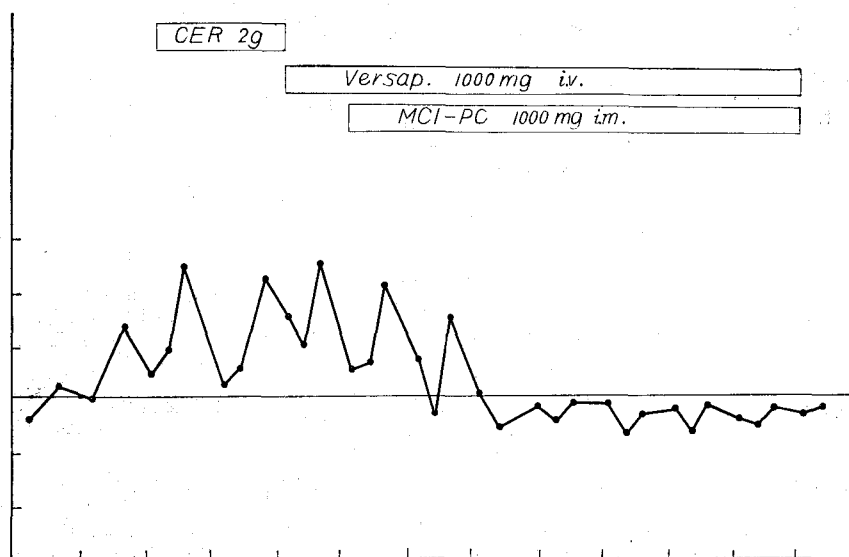


Fig. 4 併用投与例（症例 9）



用6日目に平熱となったので、8日目に右尿管S状腸吻合術と左尿管皮膚瘻術を行なった。術後2週間、膀胱洗浄を併用し、膀胱内容および尿中の細菌は陰性となった (Fig. 3)。

症例9 27才 男子。

診断 右尿管結石術後腎盂炎

右尿管結石のため、尿管切石術を行なったところ、術後仰臥位で排尿できないため、留置カテーテルを施行した。Sigamycin 1.5g の投与を行っていたが、術後9日目より弛張熱が現われた。尿中に少数の膿球と多数の赤血球に加えて *Klebsiella* と *Cloaca* を認めた。菌数は  $10^4$  単位であったが、発熱が  $39^{\circ}\text{C}$  におよぶため Kefin 2g を2日間使用するも下熱せず、3日目より Versapen, 1,000mg を5%ブドウ糖に加えて点滴静注するも下熱せず、翌日より, Prostaphlin の 500mg 朝・夕筋注を併用したところ3日目に下熱したので Versapen, Prostaphlin をさらに5日間続け、尿中細菌は全く陰性となった (Fig. 4)。

## 考 按

抗生物質投与により、生体内の常在菌の balance がくずれ、菌交代現象が起こることは、抗生物質の出現とともに注目され、今日では日常しばしばみられる現象となっている<sup>1)</sup>。菌交代症の結果出現する細菌群は、抗生物質に抵抗性のある菌種であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Citrobacter* などの腸内常在菌といわれるものである<sup>2)</sup>。

これらは従来弱毒菌として、腸内細菌叢を形成しているが、ときに異常増殖をきたして、感染症を成立させる。泌尿器疾患の治療は抗生物質投与の機会が多く、かつ長期にわたるので、菌交代症のためと思われる *E. coli*, *Klebsiella* 等の感染が問題となっている。

一方, hospital infection の原因となる院内常在菌も考慮されるべきであり、病院が古くなればなるほど、各種薬剤に耐性をもった細菌が増加し、手術、器械操作にともなって、これら多剤耐性の院内常在菌の感染が問題となる<sup>23,24)</sup>。これら院内感染菌は、おもに *E. coli*, *Klebsiella*, *Cloaca*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* であり、いずれも菌交代現象に結果する細菌群に一致している。

また慢性腎盂腎炎の分離菌が、*E. coli*, *Kleb-*

*siella*, *Pseudomonas*, *Proteus* などであることを考え合わせると<sup>4,25)</sup>、慢性尿路感染症におけるこれら耐性グラム陰性菌による二次的ないし慢性の尿路感染が抗生物質の支配下にあり、菌交代症と院内感染を背景に成立することは明らかである。

われわれの経験では、1968年度当科におけるおもな耐性感染菌は *Klebsiella* であったので、このたびの AB-PC+MCI 治療の対象は、主として *Klebsiella* 感染について行なわれた。

*Klebsiella* に対して感受性を有する抗生剤には、tetracycline, chloramphenicol などの従来からいわれている広範囲抗生剤から, streptomycin, kanamycin, colistin, gentamycin, aminosidin など多数の抗生物質があるが、前者はすでにほとんど耐性の状態であり、後者は腎毒性の点から、慢性尿路感染症に長期間投与することはさけるべきとされている<sup>26,27)</sup>。しかも手術対象となる患者には腎機能低下を示す者もかなり含まれ、中には術後高度の窒素血症を示す者もみられるので、術後に投与する抗生剤としては腎毒性と副作用の少ない penicillin 系の抗生剤を主として使用することが望ましいと考えられる。特に腎感染を伴う腎手術後にみられる urosepsis の症例にはペニシリンGの大量点滴静注がすすめられている。AB-PC と hetacillin はグラム陰性桿菌にまで spectrum が広がり、かつ毒性の少ない penicillin 誘導体として、非常に優れた抗生剤である。しかし AB-PC と hetacillin は penicillinase によって破壊されるという欠点をもっており、これが有効 spectrum をせばめる原因となっている<sup>14)</sup>。

近年 penicillinase に対して penicillinase 抵抗性の合成 penicillin である methicillin (DM-PC), oxacillin (MPI-PC), cloxacillin (MCI-PC), dicloxacillin (MDCI-PC) が、本来の対象となる耐性ブドウ球菌の出す penicillinase のみならずグラム陰性桿菌のもつ penicillinase に対しても拮抗作用をもっていることが報告されている。

Gourevitch らは1962年試験管内で benzyl penicillin に staphylococcal penicillinase を

作用させ、この penicillinase による benzyl-PC の破壊が methicillin や oxacillin によって抑制されると述べた。Hamilton-Miller らも各種菌株より得られた penicillinase が anti-penicillinase penicillin 類によって失効されることを報告している<sup>11,28)</sup>。

penicillinase 産生菌が存在すると、penicillin 感受性菌が penicillin に対して耐性をもつようになることは1949年すでに Barber によって実験されているが<sup>29)</sup>、Tacking らは、感染部位に penicillinase 産生菌が存在すると、penicillin の効果が低下することを家兎の実験的感染症から証明した<sup>30)</sup>。

penicillin を分解する penicillinase は、penicillinase 産生菌の菌体内にあるものばかりでなく、菌体外 penicillinase が重要な部分を占めており、大量の菌体外 penicillinase 放出菌も知られている<sup>31)</sup>。

penicillinase 産生菌の大部分は *Streptococcus aureus* であるが、そのほか *E. coli*<sup>7,9,10)</sup>、*Proteus*<sup>7,9,10)</sup>、*Klebsiella*<sup>7,9-11)</sup>、*Pseudomonas*<sup>6-8)</sup> も penicillinase 産生があるといわれている<sup>32)</sup>。Shirley らは1965年 sulfa 剤、tetracycline, chloramphenicol, nitrofurantoin, nalidixic acid, mandelamine, colistin, kanamycin などによって治療されてきた耐性 *Pseudomonas* の尿路感染症に対して methicillin と penicillin G の併用を行ない、細菌を消失せしめ得たと報告した<sup>33)</sup>。

われわれの対象とした *Klebsiella*, *Rettgerella*, *Pseudomonas* 感染症の症例は、すでに長期間抗生物質の投与がされており、腸管内に、penicillinase 産生菌の存在がじゅうぶんに推測され、かつ *Klebsiella*, *Pseudomonas* など自体の penicillinase 産生が考えられた。したがって、これらの penicillinase を破壊すれば AB-PC や hetacillin が直接効力を発揮するであろうと考えられたので、penicillinase 破壊の目的で MCI-PC である Prostaphlin を AB-PC または hetacillin (Versapen) に併用投与した。その結果は10例中有効7例と、われわれの予想をうわまわったよい成績が得られた。有効例は大部分 Versapen 1g 静注 Prostaphlin

1g 筋注したものであり、その他 PC 300万単位+MCI-PC 1g, AB-PC 1.5g+MCI-PC 750mg 内服という例もあった。無効例は1例を除いて AB-PC 1.5g 内服+MCI-PC 750mg 内服のものであった。

AB-PC または hetacillin (Versapen) と MCI-PC 併用療法の主体は、MCI-PC をじゅうぶんに投与して penicillinase を失効させることにあると考えられるので、MCI-PC 750mg 内服は量的に不足であつたろうと考えられる。

Versapen 1g 静注、Prostaphlin 1g 筋注を行ない *Klebsiella* 感染の治療に失敗した症例8は Colimycin 1日200万単位の投与ですみやかに菌陰性となった。この患者の *Klebsiella* は AB-PC に対して明らかに抵抗性であると考えられ、これを証明するために、tube-dilution sensitivity test の簡便法として TTC test<sup>34,35)</sup> を応用した。すなわち上記症例とも、いずれも *Klebsiella* が尿 1cc 中  $10^5$  個以上の感染尿のため TTC test が陽性であつたので、TTC test 管（ウロチェック）の3本に *Klebsiella* 感染尿を規定量だけ入れ、原尿のままのもの、10~20mcg/ml の AB-PC を入れたもの、AB-PC に加えて AB-PC と同量の MCI-PC を入れたものに分けて、規定時間 incubate した。その結果は Fig. 5 に示すごとく、No. 1~3 は併用無効の症例8のテスト結果で、対照、AB-PC 単独、AB-PC+MCI 併用の順であるが、いずれも TTC test 陽性であつた。No. 4~6 は症例2の test 結果で No. 4 は AB-PC+MCI 併用、No. 5 は AB-PC 単独、No. 6 は原尿で AB-PC 単独では無効、AB-PC+MCI 併用では有効であることが明瞭である。Fig. 6 の No. 1~3 は前述の症例8のテスト結果であるが No. 7, 8, 9 はそれぞれ症例3, 4, 9の Versapen 1g 点注または 9 cap 内服に Prostaphlin 1g の筋注を併用して3日目の TTC テストでいずれも TTC テスト陰性となっている。このように TTC テストを AB-PC+MCI-PC 投与後に行なってみると、この併用療法が dramatic に奏効することが明らかとなる。

TTC テストは非常に簡便な方法であるので、あらかじめ感染尿が AB-PC+MCI-PC 療法の

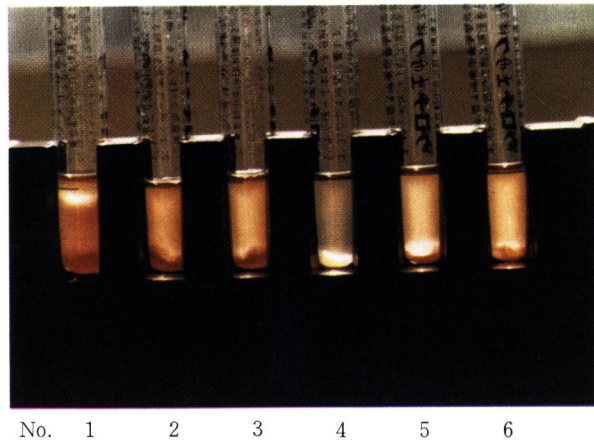


Fig. 5 TTC テスト

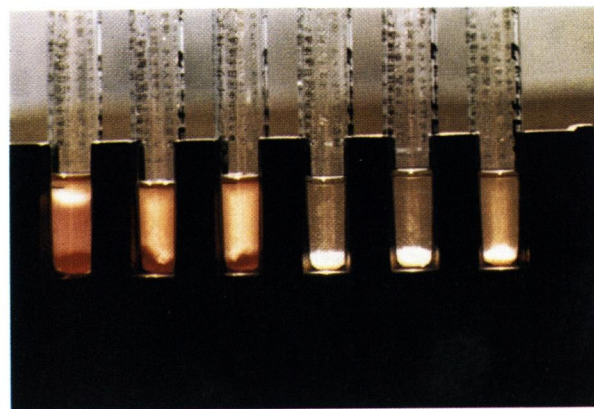


Fig. 6 TTC テスト

適応になるか否かを定める手段となり、また、投与 penicillin 量を推定するにも役だつと考えられる。試験管内ではグラム陰性桿菌に対して合成 penicillin 併用が相乗作用を示しても、血清内では一部の菌に対し試験管内効果を示すほどの有効血中濃度に達しないため臨床使用を否定する者もあるが、Sabath らは尿中濃度ではじゅうぶん可能なことを指摘している<sup>12)</sup>。したがって urosepsis の症例では菌により penicillin 併用療法が期待できぬ可能性もあるが、各種抗生剤に耐性を示す複雑な上部尿路感染症の治療には上述のごとく、かなり有効な新治療法と思われる。すなわち AB-PC 類 + MCI-PC 類併用療法は今まで全薬剤耐性と考えられていた、耐性菌感染症の治療にも光明を与えるものと考えられ、今後さらに改良を加える

べき療法と考える。そして hetacillin (Versapen) は泌尿器疾患においては、従来の AB-PC より適当ではないかという印象をうけた。また、MCI-PC に関しては、グラム陰性桿菌のあるものは、benzyl penicillin よりもすみやかに cloxacillin を水解し、グラム陰性桿菌のペニシナーゼ抑制体として不適なこともあるが *Pseudomonas* に対しては benzyl penicillin と methicillin の併用は常に相乗効果を示すといわれており、起炎菌により penicillin の組合せを変える必要があると思われる。

Sabath ら<sup>12)</sup> の報告にもみられるように、治療後の再発の多いこと、治療中の再発および重感染の頻度の高いこともじゅうぶん考慮に入れるべきであり、併用薬剤の組合せ、また併用療法にあたって同時投与がよいのか、あるいは時

間差投与が好ましいとすれば、その至適間隔、投与期間の検討など今後研究しなければならない点も多数残されている。

AB-PC の副作用は、本邦では胃腸障害、アレルギー反応があげられている。hetacillin (Versapen) については、われわれの今回の検討では1例の副作用もみなかった。合成 penicillin の皮内テストはしばしば仮陽性に出るため、われわれは Versapen のアレルギー反応のテストとして、5%ブドウ糖に10~50mg の Versapen を溶かして静注する方法を行なった。そして今回の検討では、Versapen の投与は大部分点滴静注であったが、何らの副作用も認めなかった。

### 結 語

尿路疾患に合併した多剤耐性のグラム陰性桿菌感染症に AB-PC または hetacillin (Versapen) 単独投与を行ない、5例中3例が有効であった。菌交代症にもとづく耐性菌感染には AB-PC または hetacillin (Versapen) と MCI-PC の併用が有効であった。併用療法の効果を TTC テストを用いて試験管内にて証明し、このテストは併用療法の成否の指標となりうることを示した。hetacillin (Versapen) は従来の AB-PC に比して、尿中排泄もよく尿路感染症に用いるのに適していると考えられた。

### 文 献

- 秋葉一郎編：菌交代症，医学書院，1958.
- 三矢・近藤：泌尿紀要，**14**：57，1968.
- 山本忠次郎・ほか：日泌尿会誌，**58**：268，1967.
- Colby, F. H. et al. : Pyelonephritis, Williams & Wilkinson Co., 1959.
- 山本忠次郎・ほか：日泌尿会誌，**58**：279，1967.
- Sabath, L. D. & Abraham, E. P. : Nutare, **208**：1066, 1964.
- Sabath, L. D. et al. : Antimic. Agen. Chem., p. 149, 1967.
- Kasik, J. E. : ibid., p. 315, 1965.
- Farrar, W. E. et al. : Clin. Resear., **15**：40, 1967.
- Sutherland, R. & Batchelor, F. R. : Nature, **201**：868, 1964.
- Hamilton-Miller, J. M. T. et al. : Nature, **201**：867, 1964.
- Sabath, L. D. et al. : New Eng. J. Med., **277**：232, 1967.
- Robinson, G. N. et al. : Brit. Med. J., **5246**：191, 1961.
- Bunn, P. A. : Antimicro. Agent. Chem., p. 739, 1961.
- Hardcastle, G. A. et al. : J. Org. Chem., **31**：897, 1965.
- Bunn, P. A. : Antimicro. Agent. Chem., p. 947, 1965.
- Tuano, S. B. : New Eng. J. Med., **275**：635, 1966.
- Turck, M. et al. : J. A. M. A., **192**：961, 1965.
- Simon, H. J. : Antimicro. Agent. Chem., p. 280, 1965.
- Page, M. I. : ibid., 1966, p. 107.
- Brown, Price & Moore : J. A. M. A., **189**：599, 1964.
- 牛場大蔵：綜合臨床，**12**：1131, 1963.
- McCabe, W. A. et al. : Arch. Int. Med., **110**：847, 1963.
- 小酒井 望：綜合臨床，**12**：1165, 1963.
- 松本文夫・ほか：日本臨床，**25**：480, 1967.
- Kleeman, C. R. et al. : Biology of Pyelonephritis, Little Brown Co., p. 631, 1959.
- Kunin, C. M. : Third International Congress of Nephrology, p. 193, 1967.
- Gourevitch, A. et al. : Nature, **195**：496, 1962.
- Barber, M. : J. Gen. Micro., **3**：274, 1949.
- Tacking, R. : Act. Path. Micro. Scand., **33**：445, 1954.
- Novick, R. P. et al. : J. Bact., **90**：467, 1965.
- Bernstein, S. H. et al. : J. Lab. Clin. Med., **63**：14, 1964.
- Shirley, R. L. & Moore, J. W. : New Eng. J. Med., **273**：283, 1965.
- Simons, N. A. et al. : Lancet, **i**：1377, 1962.
- Simons, N. A. et al. : Lancet, **ii**：1373, 1963.

(1969年2月3日受付)